

by the abnormal accumulation of surfactant-like material within the alveolar spaces and distal bronchioles. Near 410 cases were described in the literature. We present a case of a 62-year-old man diagnosed with pulmonary alveolar proteinosis, the first patient registered in Republic of Moldova.

### Резюме

Альвеолярный протеиноз лёгких, редкий клинический синдром, впервые описанный в 1958 году, характеризуется избыточным накоплением сурфактанта в альвеолах и мелких дыхательных путях. В литературе описаны около 410 случаев. Представляем клинический случай мужчины (62 года) с диагнозом альвеолярный протеиноз лёгких, первый зарегистрированный случай в Молдове.

## SINDROMUL LÖFGREN – O FORMĂ ACUTĂ A SARCOIDOZEI

**Victor Botnaru**<sup>1</sup>, dr. hab. în med.,  
prof. univ., **Diana Calaraș**<sup>1</sup>, doctorandă,  
**Oxana Munteanu**<sup>1</sup>, dr. în med., asist. univ.,  
**Zinaida Luchian**<sup>2</sup>, medic-ftiziopulmonolog

<sup>1</sup>Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie  
„Nicolae Testemițanu”

<sup>2</sup>Institutul de Ftiziopulmonologie  
„Chiril Draganiuc”

**Introducere.** Sarcoidoza este o boală inflamatorie cronică multisistemică de etiologie neclară, care afectează preponderent adulții tineri cu vârsta între 20 și 40 de ani [1]. Pulmonii sunt implicați în cca 90% cazuri, destul de frecvent fiind afectați și ochii, pielea, ficatul și ganglionii limfatici [2].

Indicele maxim de prevalență a sarcoidozei a fost observat în țările Europei de Nord (în Suedia este de 64 cazuri la 100 000 populație) [3]. În România se apreciază că prevalența ar fi în jur de 40 la 100 000 [4]. În Republica Moldova sunt puține date statistice referitoare la incidența și prevalența sarcoidozei. Din cauza rarității acestei boli, dar și a incidenței înalte a tuberculozei în țară, multe cazuri de sarcoidoză sunt greșit diagnosticate ca fiind de tuberculoză.

Începutul istoriei sarcoidozei datează cu anul 1899, când pentru prima dată dermatologul norvegian Caesar Boeck a descris nodulii cutanați caracterizați prin prezența focarelor compacte, bine delimitate, compuse din „celule epiteliale cu nuclee mari pale și câteva celule gigantice”, numindu-le *sarcoide cutanate benigne*, pentru că definiția de mai sus amintea sarcomul [5].

Există două sindroame eponime asociate sarcoidozei: *sindromul Heerfordt* (triada simptomelor: uveită, mărirea în volum a glandei parotide și pareza de nerv facial), descris de către oftalmologul C. F. Heerfordt în 1909, și *sindromul Löfgren* – o formă acută a sarcoidozei caracterizată de prezența eritemului nodos, a limfadenopatiei hilare bilaterale, însoțite de artrită sau artralgie [6]. Această triadă de simptome a fost pentru prima dată însumată într-un sindrom de către Sven Löfgren în 1953 [7, 8]. Spre deosebire de sarcoidoză, care este o patologie cronică ce necesită tratament de lungă durată, sindromul Löfgren este o formă acută a sarcoidozei și are un pronostic favorabil.

Este prezentat un caz clinic cu sindrom Löfgren, sunt comparate caracteristicile clinice ale sarcoidozei și ale sindromului Löfgren; sunt trecute în revistă diagnosticul și tratamentul acestei entități nozologice rare.

**Caz clinic.** O pacientă de 30 de ani, fostă fumătoare 6 ani/pachet, anterior sănătoasă, relatează debutul bolii cu odinofagie, secreții nazale, tuse cu expectorație mucopurulentă, astenie generală, transpirații abundente, febră până la 38°C. Pacienta considerând starea sa datorată unei infecții, ia de sine stătător ceftriaxon 1g x 2 ori i/v timp de 6 zile. Din cauza ineficienței acestui tratament, se adresează medicului de familie care, suspectând o pneumonie, îi indică efectuarea radiografiei toracice.



Figura 1. Radiografie toracică posteroanterioră la debutul bolii. Limfadenopatie hilară bilateral (ganglionii limfatici se prezintă ca niște opacități în vecinătatea hilului cu contur ciclic) și paratraheală pe dreapta. Accentuarea desenului pulmonar în câmpurile pulmonare inferioare.



Figura 2. Radiografie toracică posteroanterioară la 6 luni de la debutul bolii. Aspect normal.

Radiografia toracică (figura 1) evidențiază limfadenopatie hilară bilaterală, accentuarea desenului pulmonar în câmpurile pulmonare inferioare. În aceste condiții, medicul de familie solicită consultul ftiziopulmonologului.

La cabinetul specialistului pacienta apare la cca o săptămână de la debutul bolii, când la simptomele enumerate mai sus s-au asociat osalgiile, artralgiile violente în articulațiile coxofemorale, genunchilor, coatelor, au apărut erupții cutanate, pe fundal de subfebrilitate persistentă. La examenul fizic, pe ambele gambe s-au observat erupții eritematoase, dureroase la palpare, edeme la gambe, mai pronunțat perimaleolar. Adenopatie periferică nu s-a depistat. Hemoleucograma nu a pus în evidență vreo anormalitate, cu excepția VSH majorat (VSH=49 mm/h). Testele biochimice sangvine (ureea, creatinina, glicemia, lactatdehidrogenaza, antistreptolizina O, proteina C reactivă, factorul reumatoid, acidul uric, calciul seric)

erau în limitele normei. Examenul sputei la BAAR – negativ; intradermoreacția la tuberculină – negativă.

Tomografia computerizată pulmonară de rezoluție înaltă (figura 3) evidențiază în S1 pe stânga și în S5 pe dreapta, interstițial și subpleural multiple focare micronodulare, cu îngroșarea septurilor interlobulare, cu semne de confluere și modificările desenului pulmonar de tip „sticlă mată”. În mediastin bilateral și peribronhovascular se determină multipli ganglioni limfatici măriți până la 21 mm.

Pentru determinarea naturii infiltratelor pulmonare, s-a indicat efectuarea fibrobronhoscopiei pentru biopsie transbronșică. S-a depistat un infiltrat limfocitar cu început de transformare epitelioidă, sugestiv pentru un proces granulomatos. Concomitent, pentru determinarea caracterului erupțiilor cutanate pe gambe se decide efectuarea biopsiei cutanate care, pe lângă vasculita infiltrativ-productivă (proliferarea endoteliului, infiltrarea peretelui vascular și perivascular cu leucocite, limfocite și histiocite caracteristice pentru eritemul nodos), în unele infiltrate a evidențiat un început de transformare epitelioidă.

Sumând datele clinice, de laborator și imagistice, pacientei cu poliartralgi, eritem nodos și limfadenopatie hilară i s-a stabilit diagnosticul de sindrom Löfgren. Din cauza severității artritei, s-a instituit tratament cu 30 mg prednisolon, doza căruia ulterior a fost treptat micșorată până la anulare. Eritemul nodos și artralgiile s-au diminuat după 1-2 săptămâni de tratament. Radiografia toracică (figura 2) la 6 luni de la debut este absolut normală.

**Discuții.** Simptomele care definesc sindromul Löfgren au fost inițial descrise de Sven Löfgren în 1953, într-o serie de 113 cazuri [7]: asocierea eritemului nodos cu limfadenopatia hilară bilaterală și artralgi sau artrite. Atunci au fost recunoscute pentru

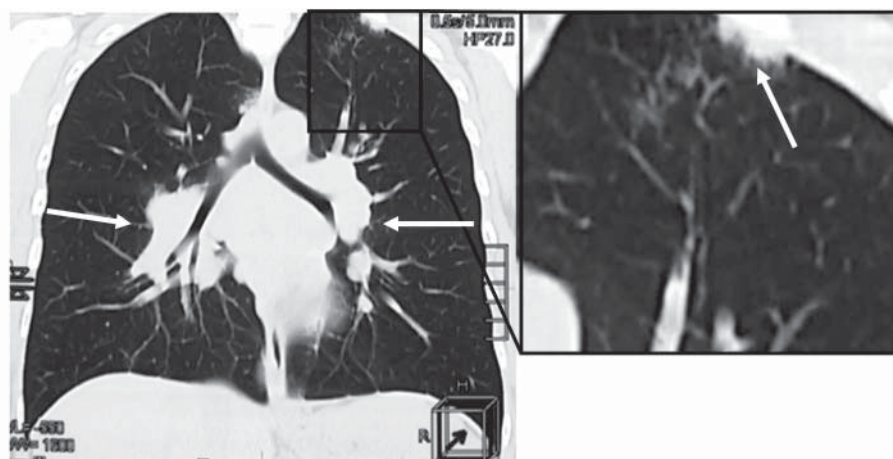


Figura 3. Imagine de la HRCT, secțiune frontală. Focare micronodulare cu tendință spre confluere în S1 pe stânga subpleural, circumscrise de o zonă de “sticlă mată”. Limfadenopatie hilară și peribronhovasculară bilateral.

prima dată ca o formă de evoluție acută a sarcoidozei.

Diagnosticul de sarcoidoză este în mod uzual stabilit în baza datelor clinice și radiologice coroborate cu datele histologice. Semnele și simptomele clinice sunt nespecifice și includ astenie, stare de rău general, pierdere ponderală și, mai puțin frecvent, febră. Sarcoidoza, în mod caracteristic, se prezintă radiologic cu adenopatie hilară bilaterală și opacități de tip reticulo-nodular în câmpurile pulmonare [9]. Spre deosebire de alte cauze de limfadenopatie hilară, cea din sarcoidoză este în mod tipic bilaterală și simetrică. Mai mult ca atât, adenopatia hilară este frecvent asociată cu mărirea ganglionilor limfatici mediastinali depistată pe secțiunile TC, în special cuprinzând grupurile de noduli paratraheali pe dreapta și subaortali. Totodată, adenopatia mediastinală fără implicare hilară este rară [10]. Pentru stabilirea diagnosticului de sindrom Löfgren sunt suficiente 2 din 3 caracteristici clinice, care definesc sindromul: eritemul nodos, adenopatia hilară și artralgiile sau artrita. Ultimele simptome pot lipsi.

Este foarte discutată necesitatea biopsării țesuturilor afectate, în vederea obținerii confirmării morfologice (granuloame necazeficante) în prezența sindromului Löfgren clasic sau a sarcoidozei. Unii autori consideră biopsia ca pe o metodă sigură de diagnosticare a sarcoidozei și recomandă utilizarea ei pentru stabilirea diagnosticului [11]. Alții remarcă faptul că prezența adenopatiei, în asociere cu alte semne caracteristice sarcoidozei, are o valoare predictivă de 99,95% pentru stabilirea diagnosticului. Acești autori consideră că biopsia reprezintă un risc nejustificat pentru pacient și, deci, nu e necesară [12]. În situația noastră, confirmarea morfologică a fost efectuată atât din piele, cât și din țesut pulmonar, după o investigație amplă clinică și imagistică.

Circa 35% din cazurile de sarcoidoză sunt reprezentate de sindromul Löfgren [13]. Mana și coautorii, care au raportat o serie de 186 cazuri cu sindrom Löfgren, pun în evidență următoarele simptome clinice la acești pacienți: artralgie – 68% cazuri, febră – 38%, tuse sau dispnee – 135 cazuri, leziuni cutanate granulomatoase – 13%, artrită – 13%, hepatomegalie – 6%, simptome oculare – 5%, adenopatie periferică – 4%, splenomegalie – 2%, hipercalcemie – 2% [6]. Pacienta noastră a avut simptome articulare, cutanate și respiratorii.

Majoritatea bolnavilor cu sindrom Löfgren au rezoluție completă a simptomelor. Mai mult ca atât, acest sindrom, deși este o formă clinică cu evoluție mai agresivă, comportă un prognostic favorabil, spre deosebire de sarcoidoză, ce necesită tratament de durată. În seria de cazuri a lui Löfgren, 91,9% pacienți

au atins rezoluție completă a adenopatiei hilare și infiltratelor pulmonare, dacă erau prezente, în 2 ani [8]. Mana și colegii au relatat doar 8 % cazuri de pacienți cu boală activă la 2 ani de la debut [6]. În cercetarea lui Visser et al., toți pacienții cu artrită acută din sarcoidoză au atins remisiunea în 3 luni [14]. În cazul nostru, artralgiile au dispărut deja la a doua săptămână de tratament.

Cunoașterea triadei de simptome enumerate mai sus facilitează stabilirea diagnosticului, însă clinicianul trebuie să fie vigilent, pentru a exclude alte cauze de apariție a adenopatiei și a eritemului nodos. Astfel, sarcoidoza nu e nici pe departe unica patologie caracterizată de adenopatie hilară. În acest caz diagnosticale de alternativă ar putea fi: infecțiile fungice (histoplasmoza, coccidiomicoza – rare la noi în țară), limfomul, carcinomul bronhogenic și tuberculoza – foarte răspândită în R. Moldova [15]. De asemenea, eritemul nodos poate avea și alte cauze, așa cum sunt reprezentate în tabelul 1 [16].

Tabelul 1

**Diagnosticul diferențial al eritemului nodos**

<i>Etiologie</i>	<i>Cazuri %</i>
Idiopatică	34
Sarcoidoză/sindrom Löfgren	22
Infecții de tract respirator superior (virale)	20
Faringite streptococice (din grupul A β-hemolitic)	7
Tuberculoză	5
Medicamente (peniciline, contraceptive orale etc.)	3
Alte cauze (boala inflamatorie a intestinului, sindrom Behcet, sindrom Sweet, malignități)	9

Notă: Date prezentate de García-Porrúa și coautorii.

Totodată, simptomele articulare ale pacienților ar putea fi eronat interpretate ca fiind datorate artritei reumatoide, unei artrite virale sau reactive. Tratamentul, la majoritatea pacienților cu sindrom Löfgren poate fi realizat cu ajutorul repausului la pat pe termen scurt și o cură de AINS. Bolnavii cu simptome mai severe, cum ar fi implicarea parenchimului pulmonar, leziuni cutanate granulomatoase, hipercalcemie și artrite sau artralгии severe, vor beneficia de tratament cu corticosteroizi [6,13,17].

**Concluzie.** Sindromul Löfgren este recunoscut ca o combinație între eritemul nodos, adenopatia hilară bilaterală și, de obicei, artita sau artralgia, deși pot co-exista și alte simptome. Este considerată ca o variantă acută, autolimitantă a sarcoidozei, însă diferențierea dintre aceste două entități este importantă, considerând abordarea terapeutică distinctă și prognosticul diferit. În plan de diagnostic, de cele mai dese ori,



recunoaşterea triadei de simptome, în lipsa datelor sugestive pentru infecţia specifică sau pentru o patologie oncologică, este suficientă, confirmarea histologică fiind destinată doar pentru cazurile atipice. AINS sunt medicamentele de primă intenţie. Corticosteroizii sunt predestinaţi pentru cazurile cu evoluţie severă. Pronosticul pacienţilor cu sindrom Löfgren este excelent, cu un grad înalt de remitere şi rate joase de recurenţe faţă de cei cu sarcoidoză.

Cunoaşterea acestui sindrom de către clinicianul de aproape orice specialitate este importantă pentru diagnosticul şi tratamentul acestei boli rare, dar potenţial curabile.

#### Bibliografie selectivă

1. Baughman R.P., Lower E.E., du Bois R.M. *Sarcoidosis*. In: Lancet 2003, 361, p. 1111-1118.
2. Costabel U., Hunninghake G.W. *ATS/ERS/WASOG statement on sarcoidosis*. Sarcoidosis Statement Committee. American Thoracic Society. In: Am. J. Respir. Crit. Care Med., 1999, 160 (2), p. 736-755.
3. Pietinalho A., Hiraga Y., Hosoda Y., et al. *The frequency of sarcoidosis in Finland and Hokkaido, Japan. A comparative epidemiological study*. In: Sarcoidosis, 1995, 12, p. 61-67.
4. Miron Alexandru Bogdan. *Pneumologi*. Editura universitară „Carol Davila”, Bucureşti, 2008.
5. Boeck C. *Multiple benign sarcoid of the skin*. In: J. Cutan. Genitourin. Dis., 1899, 17, p. 543-550.
6. Mana J., Gomez-Vaquero C., Montero A. et al. *Löfgren's syndrome revisited: a study of 186 patients*. In: Am. J. Med. 1999, 107, p. 240-245.
7. Löfgren S. *Primary pulmonary sarcoidosis: early signs and symptoms*. In: Acta Med. Scand. 1953, 145, p.424-431.
8. Löfgren S. *Primary pulmonary sarcoidosis: clinical course and prognosis*. In: Acta Med. Scand. 1953, 145, p.465-474.
9. Müller N.L., Kullnig P., Miller R.R. *The CT findings of pulmonary sarcoidosis: analysis of 25 patients*. In: Am. J. Roentgenol., 1989, 152, p. 1179-1182.
10. Hamper U.M., Fishman E.K., Khouri N.F. et al. *Typical and atypical CT manifestations of pulmonary sarcoidosis*. In: J. Comput. Assist. Tomogr. 1986, 10, p. 928-936.
11. Tambouret R., Geisinger K.R., Powers C.N. et al. *The clinical application and cost analysis of fine-needle aspiration biopsy in the diagnosis of mass lesions in sarcoidosis*. Chest. 2000, 117, p. 1004-1011.
12. Reich J.M., Brouns M.C., O'Connor E.A., et al. *Mediastinoscopy in patients with presumptive stage I sarcoidosis a risk/benefit, cost/benefit analysis*. Chest. 1998, 113, p. 147-53.
13. Moore A.L. *Löfgren's syndrome and Arthritis*. J. Fam. Pract. 1981, 12, p. 1071-1072.
14. Visser H., Vos K., Zanelli E. et al. *Sarcoid arthritis: clinical characteristics, diagnostic aspects, and risk factors*. Ann. Rheum. Dis. 2002, 61, p.499-504.
15. Goroll A.H., Mulley A.G., editors. *Primary care medicine: office evaluation and management of the adult patient*. 4<sup>th</sup> edition. Philadelphia: Lippincott Williams&Wilkins, 2000.
16. García-Porrúa C., González-Gay M.A., Vázquez-Caruncho M. et al. *Erythema nodosum. Etiologic and predictive factors in a defined population*. Arthritis Rheum. 2000, 43, p.584-592.
17. Hebel J.L., Snider R.L., Mitchell D. *Löfgren syndrome*. Cutis. 1993, 52, p. 223-224.

#### Rezumat

Sindromul Löfgren este o formă acută a sarcoidozei, caracterizată de triada de simptome compusă din eritemul nodos, adenopatia hilară bilaterală şi artralgii sau artrite. Acest articol descrie cazul clinic al unui pacient cu sindrom Löfgren. Sunt comparate caracteristicile clinice ale sarcoidozei şi sindromului Löfgren, precum şi sunt prezentate date de literatură privind diagnosticul şi tratamentul acestuia.

#### Summary

Löfgren's syndrome is an acute variant of sarcoidosis, characterized by the triad of erythema nodosum, bilateral hilar adenopathy, and arthritis or arthralgias. This article describes the clinical course of a patient with Löfgren's syndrome. The clinical features of sarcoidosis and Löfgren's syndrome are compared, and the diagnosis and treatment of this pathology are reviewed.

#### Резюме

Синдром Лефгрена является острым вариантом саркоидоза, характеризующийся триадой симптомов: узловатая эритема, двусторонняя внутригрудная лимфаденопатия и артрит или артралгии. В этой статье описывается клинический случай пациента с синдромом Лефгрена, сравниваются клинические признаки саркоидоза и синдрома Лефгрена, а так же представляются литературные данные относящиеся к диагностике и лечению этой патологии.